Lane Medical Library

Beiträge

zur

Lehre von den Metallvergiftungen.

Inauguraldissertation

der

medizinischen Fakultät zu Bern

vorgelegt

von

J. Marti

von Bern.

Von der Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Prof. Luchsinger.

Lichtheim, z. Z. Dekan.

Bern

Buchdruckerei B. F. Haller

1883.

Beiträge

zur

Lehre von den Metallvergiftungen.

Inauguraldissertation

der

medizinischen Fakultät zu Bern

vorgelegt

von

J. Marti

von Bern.

Von der Fakultät zum Druck genehmigt auf Antrag von Prof. Luchsinger.

Lichtheim, z. Z. Dekan.

Bern

Buchdruckerei B. F. Haller

1883.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0146

Beiträge

zur

Lehre von den Metallvergiftungen

von

J. Marti.

Diese Arbeit entstand in dem physiologischen Laboratorium der Thierarzneischule zu Bern unter der Leitung und Beihülfe von Herrn Prof. Dr. Luchsinger. Diesem meinem verehrten Lehrer erlaube ich mir hiefür an dieser Stelle meinen innigsten Dank auszusprechen.

J. Marti.

Eine vorläufige Mittheilung der in Folgendem ausführlicher dargestellten Untersuchungen erschien im Herbste vorigen Jahres im „Centralblatt für medicinische Wissenschaften“ 1882, Nr. 38, pag. 673.

Der erst ganz kürzlich, unmittelbar vor Druck dieser Arbeit erschienene Aufsatz von *Kobert* „Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens“, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band XVI, pag. 360 bis 392, 1883, konnte im Texte leider nicht mehr berücksichtigt werden, es wird aber auf einige Abweichungen in einem Nachtrage hingewiesen.

Der Verfasser.

Die Lehre von den Metallvergiftungen hat sich in den letzten Jahren einer ganz besondern Theilnahme erfreut. Immerhin blieben noch eine Anzahl von Metallen so gut wie ununtersucht und haben wir aus dem Kreise derselben *Mangan*, *Wolfram* und *Molybdæn* einer nähern Untersuchung unterworfen.

Ueber *Mangan* liegen bisher ausser einigen ältern, kurzen Angaben von *Gmelin* (vergl. Lehrbuch der Toxicologie von *Orfila* II, pag. 60, 1853) nur einige flüchtige Bemerkungen von *Laschkewitz* *) vor. Ein näheres Studium musste schon die Analogie mit dem chemisch so nahe verwandten, toxicologisch aber erst vor Kurzem in *Schmiedebergs* Laboratorium untersuchten Eisen wünschenswerth erscheinen lassen.

Andererseits mussten die chemischen Analogien von *Wolfram* und *Molybdæn* zu dem so oft diskutirten *Arsen* neue Aufschlüsse über die Wirkungen dieser ganzen Gruppe versprechen.

Auch über die Wirkungen der *Molybdænsäure* liegen nur einige spärliche Angaben von *Gmelin* vor (vgl. *Orfila*, Lehrbuch der Toxicologie II. pag. 58); *Wolframsäure* und ihre Salze wurden unseres Wissens überhaupt noch nie auf ihre toxischen Wirkungen untersucht.

Ueber die Methode der Vergiftung überhaupt mögen einige allgemeine Bemerkungen folgen. Schon zu wiederholten Malen hat einer Reihe von abweichenden toxicologischen Angaben gegenüber *Luchsinger* darauf hingewiesen,

*) *Laschkewitz*, Med. Centralblatt, IV. 1866. 369.

dass die Symptomatologie einer beliebigen Giftwirkung nicht bloss von der Art des gerade angewandten Stoffes herrühre, sondern dass gerade hier in bisher meist vernachlässigter Weise die Grösse der einmaligen Dosis und damit die Geschwindigkeit der Giftwirkung das ganze Bild der Vergiftung wesentlich bedingt. Wird doch ein Gift, das zur Gruppe der allgemein lähmenden Agentien gehört, stets nach Belieben des Untersuchers, d. h. nach der Grösse der angewandten Dosis, entweder ein sog. Herzgift sein können oder ein Gift, das das centrale Nervensystem lähmt. Denn wird man ein solches Gift auf ein Mal in grosser Menge in die Blutbahn bringen, so wird es sogar das sonst so resistente Herz so frühzeitig lähmen können, dass jede wirkliche Vergiftung des übrigen Körpers unmöglich wird. Wird man dagegen ein allgemein lähmendes Gift äusserst langsam, in kleinen, oft wiederholten Dosen dem Thiere appliciren, so wird dann erst eine gleichmässige Vertheilung des gesammten Giftes im Organismus ermöglicht sein, wird dann aber nach den Ausführungen von *Luchsinger**) gerade das centrale Nervensystem zuerst und in typischer Reihenfolge in Lähmung verfallen.

Wir unterscheiden dem entsprechend immer streng zwischen rascher und allmähliger Vergiftung.

I. Wirkungen des schwefelsauren Mangans.

Als Repräsentanten der Mangansalze wählten wir das schwefelsaure Manganoxydul. Es ist dieses einmal sehr leicht löslich in Wasser, erfüllt aber zugleich auch die namentlich in neuerer Zeit mit Recht vom Strassburger La-

---

*) *Luchsinger*, zur allgemeinen Physiologie der irritablen Substanzen, Bonn 1879, pag. 19.

boratorium betonte Bedingung, Eiweisskörper, spez. Blutserum, nicht zu coaguliren.

Versuche an Fröschen.

Bei sehr grosser einmaliger Dosis trat schon vor völliger Lähmung des Centralnervensystems Herzstillstand in Diastole ein, derselbe hing offenbar von einer Lähmung der motorischen Apparate des Herzens ab.

Versuch: Einem mittelgrossen Frosche 3 Spritzen einer 30 % Lösung des Präparates injicirt. Fünf Minuten nachher Herzstillstand in Diastole. Auf direkte Reizung reagirt das Herz mit einer einmaligen Contraction. Reflexe gut erhalten.

Spritzten wir dagegen Fröschen öfters kleinere Dosen ein, so zeigt sich ein zunehmender Verfall, schliesslich ein vollständiges Versiegen der centralen Funktionen;*) aber noch schlägt das Herz in allen seinen Stücken gut und sind auch die peripheren Muskeln und Nerven ganz gut erregbar. Damit würde also das Mangan vorzugsweise gangliöse Elemente lähmen und würde auf solche Schädigung auch der bei grossen Dosen eintretende Herzstillstand zu beziehen sein.

Versuch: Einem mittelgrossen Frosche 1 Spritze einer 1 % Lösung von schwefels. Mang. injicirt. Nach 1 Stunde eine 2. Spritze. Eine Stunde darauf ist der Frosch reflexlos. Das Herz schlägt noch gut; Reizung der Nerven und Muskeln noch gut wirksam.

Versuche am Kaninchen.

Der Tod erfolgt je nach der Grösse der Gaben in ganz kurzer Zeit oder erst nach einigen Tagen. Dem

*) Auch hier findet sich wieder die gleiche Reihenfolge solchen Verfalls, wie sie *Luchsinger* für die allgemein lähmenden Substanzen beschrieben hat. Grosshirn, Mittelhirn, Gleichgewichtscentren der Medulla oblongata, spinale Reflexe und endlich Athemcentrum.

entsprechend ist aber auch das Bild der ganzen Vergiftung ein wesentlich anderes. Werden starke Dosen zu Beginn injicirt, so sterben die Thiere meistens an Herztod unter den bekannten Erstickungskrämpfen.

Wird aber ganz allmählig vergiftet, so fallen vor Allem centrale Lähmungen auf. Das Thier sitzt stundenlang ruhig auf seinem Platze, lässt sich dann auf den Rücken legen und erträgt auch diese Lage längere Zeit, verliert endlich das Reflexvermögen fast gänzlich und stirbt unter Aufhören der Athmung. In solcher Zeit ist dann oft genug auch der Blutdruck auf's Aeusserste herabgesunken; schlägt aber das unmittelbar nach Aufhören der Athmung blossgelegte Herz meist noch recht kräftig. Der niedrige Blutdruck und die direkte Schwächung des centralen Nervensystems unterstützen sich offenbar in diesen Erscheinungen gegenseitig; denn die Lähmung des Centralnervensystems muss ein Sinken des Blutdruckes, das Sinken des Blutdruckes wiederum eine Lähmung des Centralnervensystems bedingen.

Gleichlaufend mit diesen Erscheinungen und entsprechend der Lähmung des Centralnervensystems sehen wir auch ein erhebliches Sinken der Temperatur oft schon in wenigen Stunden eintreten. Dieses Sinken der Temperatur ist offenbar zum grossen Theil bedingt durch ein Abnehmen der wärmebildenden Prozesse, wie solches sich bei einer erheblichen Abnahme der centralen Funktionen eigentlich von selbst versteht. Nähere chemische Untersuchungen hierüber haben wir aus Mangel an Zeit nicht ausgeführt.

Neben diesen *Erscheinungen am Centralnervensystem*, die ja im Wesentlichen mit denen am Frosche übereinstimmen, finden wir beim Kaninchen in allen Versuchen deutliche *Reizerscheinungen des Darmtractus*. Schon früh-

zeitig finden wir nämlich eine Beschleunigung der Peristaltik; indem zuerst noch reichlich geformte Kothballen, dann eine Reihe breiiger, ja flüssiger Stühle sich zeigen. Bei den Sektionen ergibt sich eine ziemliche Hyperæmie des Darmes, die sich, namentlich am Dickdarm, bis zu Hæmorrhagien steigert. Diese Reizerscheinungen des Darmes dürften ihrerseits wiederum einen Beitrag zu dem starken Sinken des Blutdruckes liefern.

Zum Belege des Gesagten mögen einige Beispiele folgen.

a) *Acute Vergiftung.*

1. Versuch: Einem Kaninchen von 20 Wochen werden von 2. 45 — 5. 15 alle $^1/_2$ Stunden je $1\,^1/_2$ Spritzen einer 30 % Lösung von schwefelsaurem Mangan injicirt. Die Temperatur war zu Beginn des Versuches 39°5. Um 5. 15 war sie auf 37°2 gesunken, trotzdem das Thier im Wärmeofen bei einer Temperatur von 25—30° C. gehalten wurde.

Um 6. 20 Temp. 36°6. Das Thier sitzt ruhig da und bewegt sich nur auf starken Reiz (starkes Kneiffen).

6. 30, 7. und 7. 30 wird jeweilen $^1/_2$ Spritze injicirt.

8. 5 Todeseintritt unter heftigen Krämpfen.

Kurz vorher hatte das Herz noch gut geschlagen. Kaum eine Minute nachher Stillstand der Kammern, Vorhöfe contrahiren sich noch einige Male. Kammern bald darauf stark contrahirt. Vagus-Oesophagus, Vagus-Magen gut. Muskeln und Nerven gut, auch Peristaltik. Sehr schnelles Auftreten der Todtenstarre.

2. Versuch: Einem 2 Monate alten Kaninchen werden um 2 Uhr 2 Spritzen einer 30 % Lösung von Mang. sulph. subcutan injicirt. Um 2. 25 Kothentleerung, ebenso um 2. 45. Koth gut geformt. Temp. zu Beginn des Versuches 39°8. Um 3 und 3. 35 werden jeweilen 2 weitere Spritzen applizirt. Gegen 4 Uhr wird das Thier matt, lässt sich auf den Rücken legen. Das Herz schlägt noch gut. Um 4. 45 erholt sich das Thier etwas und entfernt sich von selbst vom Platze. Es werden 2 weitere Spritzen injicirt, das Thier wird wieder matter und entleert von Zeit zu Zeit dünnen Stuhl. Das Herz schlägt langsamer und schwächer.

5. 15 1 Spritze injicirt, Thier matt, Temp. ist auf 29°4 gesunken. Dann unter nicht sehr starken Krämpfen plötzlicher Tod. Beim sofortigen Eröffnen des Thorax ist das Herz vollständig still gestellt. Muskeln und Nerven reagiren gut. Temperatur auf 29° gesunken.

Also tritt bei rascherer Vergiftung der Tod evident an Lähmung des Herzens ein.

b) *Langsame Vergiftung.*

In weiteren Versuchen suchten wir also möglichst langsam zu vergiften, um dann auch hier ganz analog zu den vom Frosche gebotenen Erscheinungen eine centrale Lähmung beobachten zu können. Es mögen also auch hier einige Beispiele folgen.

Versuch; Mittelgrosses Kaninchen. Erhält 3. 30, 4. 40, 5. 30, 7. 30, 10, 8, 9. 30, 10. 30, 11. 30, 2. 30, 3. 30 je 0,03 Ccm. Mangan. sulphuric. Im Laufe des 2. Tages kömmt das Thier, dem bisher nicht viel anzusehen, erheblich herunter, es macht mitten im Fressen Halt, ein Kohlblatt bleibt längste Zeit zwischen den Kiefern hängen, es lässt sich ohne Sträuben auf den Rücken legen, die Sensibilität nimmt ab, endlich wird die Athmung schwächer. Das Thier wird aufgebunden, Tracheotomie; eine Kanüle in die Carotis gefügt, mit dem Manometer verbunden. Druck 113 mm. Quecksilber. Bald treten Krämpfe der Skelettmuskeln auf, steigt gleichzeitig der Druck auf 153 mm., aber die Athmung ist sistirt, künstliche Respiration, das Thier beruhigt sich, Druck sinkt aber zusehends bis 40, 30, 20 mm. Die Athmung blieb fortwährend aus, die Reflexe verschwanden, aber das Herz schlägt noch längere Zeit auch nach dem Verfalle des Centralnervensystems. Muskeln und Nerven noch gut reizbar. Auffallender Weise war hier während der ganzen Zeit des Versuches keine Diarrhöe eingetreten.

Bei langsamer Vergiftung erfolgt also der Tod an Lähmung des Centralnervensystems, spez. des Athemcentrums, es schlägt zu solcher Zeit das Herz noch recht gut. Auch der Blutdruck kann zu solcher Zeit noch recht erheblich sein, wird aber in andern Versuchen allerdings sehr niedrig gefunden.

Versuch. *Kaninchen* mittelgross. 9, 10, 11, 1, 3, 4, 5, 6 je 0,07 grm. Mangan. sulph. injicirt, am andern Morgen 10 Uhr Thier matt, Körpertemperatur 35°, Tracheotomie; Carotis mit Manometer verbunden. Druck 45 mm. Quecksilber. Erstickung durch 2 Minuten. Druck bleibt eine Zeit lang konstant, sinkt dann allmählig auf 20 mm. ohne je eine Spur von Steigerung zu zeigen. Während der Präparation des n. splanchnicus stirbt das Thier.

Section zeigt ziemlich starke Hyperæmie des Magens und Darmes. Während des Lebens bestand Diarrhöe.

In weiteren Versuchen waren wir bestrebt, die Ursache dieses mehrfach beobachteten niedrigen Blutdruckes zu untersuchen. Man konnte an centrale Lähmung, an Herzschwäche denken, aber auch an eine Lähmung des n. splanchnicus, des Hauptgefässnerven des Darmes. Sicherlich war entsprechend der bei Sectionen nachgewiesenen Hyperæmie des Darmes hierin eine Begünstigung für das Auftreten eines niedrigen Blutdruckes gegeben.

Wir verfügen leider nur über einen einzigen Versuch, der uns frei von verschiedenen denkbaren Einwänden schien. Es ist eben schwierig, hier den richtigen Zeitpunkt zu erfassen; wird der Versuch zu früh angestellt, so ist die Lähmung des Splanchnicus noch nicht genügend entwickelt, der Blutdruck noch zu hoch; wird der Versuch zu spät begonnen, so sterben die Thiere öfter während der nicht ganz leichten Operation.

Versuch: Ein grosses Kaninchen erhält 8, 9, 10, 11, 1, 2. 30, 3. 30, 4. 30, 6 Uhr je 0,1 grm. Mangan. sulphuric.

Am andern Morgen finden wir das Thier soporös, Temperatur 35,5°. Thier aufgebunden. Tracheotomie. Carotis mit Manometer verbunden. Druck 75 mm. Quecksilber. N. auricularis magnus präparirt und durchschnitten, schwache, aber deutliche Hyperæmie des Ohres. Reizung des Nerven macht deutliches Erblassen der Arterie.

Ein gewisser centraler Tonus der Gefässe ist also wohl noch vorhanden.

Nun wird curarisirt. Das centrale Ende des n. ischiadicus gereizt. Der Druck steigt auf 110 mm., sinkt nach der Reizung auf 65 mm. Nun wird durch $^5/_4$ Min die *künstl. Respiration suspendirt. Während der ganzen Zeit zeigt sich nur continuirliches Sinken des Blutdruckes, niemals eine Spur von Steigerung.* Die Athmung wird wieder eingeleitet, der Druck steigt wieder auf 60 mm. Nun wird der n. splanchnicus linker Seite von dem Rücken her durch Resection einiger Rippen präparirt, durchschnitten, es zeigt sich keine Aenderung des Blutdruckes, aber auch eine Reizung dieses Nerven mit stärksten Strömen ändert daran Nichts, während ein Verschluss der Aorta eine Steigerung von 55 mm. auf 90 bewirkte.

Wir haben es also hier wohl mit einer Lähmung der Darmgefässe zu thun, müssen wir aber unentschieden lassen, wie viel ausserdem Abnahme der centralen Innervation und zunehmende Herzschwäche zu der Entwicklung eines niedrigen Blutdruckes beitragen. Der merkwürdige Effekt der Erstickung (vgl. übrigens auch über die ähnliche Erscheinung bei Arsenik und Wismuth: *Pistorius*, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak., XVI, 188—221, 1882, sowie *Mory*, Berner Dissertation 1883) dürfte wohl im Wesentlichen aus Herzschwäche abzuleiten sein. Die Section zeigte eine sehr beträchtliche Hyperæmie des Magens und des Darmes mit Ecchymosen des Dickdarmes.

Versuche an Katzen.

Hier fällt in erster Linie schon nach der ersten Dosis ein erhebliches Erbrechen auf, das sich öfters wiederholt. Untersuchen wir das zuerst Erbrochene auf Mangan, so lässt sich solches immer recht deutlich nachweisen.*) Diesen Reizerscheinungen des Magens folgen

*) Der Nachweis des Mangans wird nach folgender Methode geleistet. Das Erbrochene wird aufgefangen, mit Wasser verdünnt, Essigsäure zugefügt, gekocht, filtrirt. Das Filtrat wird zur Trockne eingedampft, verascht. Das Veraschte mit Wasser

bald solche des Darmes, die in immer mehr zunehmenden wässerigen Diarrhöen sich kundgeben. Verglichen mit denen am Kaninchen sind diese Erscheinungen hier bedeutend intensiver. Auf die Heftigkeit dieser Erscheinungen dürfte zum Theil dann wohl auch die allmählig zunehmende Mattigkeit der Thiere zu beziehen sein, während daneben zweifellos auch hier, wie beim Frosch und Kaninchen, die direkt das Centralnervensystem lähmenden Eigenschaften des Mangans eine Rolle spielen.

Zum Beweise des Gesagten einige Beispiele:

1. Einer 2 Monate alten Katze werden um $9\,^1/_2$ Uhr 2 Spritzen einer $30\,^0/_0$ Lösung von Mangan. sulph. injicirt. Kurz darauf heftiges wiederholtes Brechen. Bis um 2 Uhr erhält das Thier 2 weitere Spritzen in Zwischenräumen von je 2 Stunden. Nach jeder Spritze intensives Brechen. Ebenso breiige und wässerige Kothentleerungen. Um 2 Uhr ist das Thier etwas matt, lässt sich ohne Widerstand auf die Seite legen und bleibt einige Zeit in dieser Stellung. Temp. $39.^0 6$. Wieder eine Spritze injicirt. Neues Brechen. 3 Uhr Temp. $38.^0 4$ 1 Spritze, Brechen. 4 Uhr Temp. 36^0. 1 Spritze. 4 Uhr 10 Thier sehr matt, Sensibilität gering. Thier hört auf zu athmen, ohne Krämpfe. Tracheotomie, künstl. Respiration. Herz blossgelegt: Vorhöfe und Kammern schlagen recht kräftig, 120 Schläge per Minute. Carotis deutlich gefüllt. Ischiadicus ergibt bei mittleren Strömen deutliche, aber nicht sehr kräftige Zuckungen. Schwaches aber deutliches Schwitzen. Reizung des Sympathicus mit stärksten Strömen, Vorwölben des Bulbus und Erweitern der Pupillen. Herzkammern hören erst nach 20 Minuten auf zu schlagen. *Jedenfalls kein Herztod, vielmehr ist zweifellose Ursache des Todes die Lähmung des Athemcentrums.*

---

ausgezogen, wieder abgedampft und mit Soda auf dem Platinbleche erhitzt. Bei der Anwesenheit von Mangan erhält man hierdurch grüne Flecke, die nach dem Erkalten blau-grün werden. Vgl. *Fresenius*, Anleitung zur qualitativen chemischen Analyse. pag. 132.

2. *Ausgewachsene Katze.* nn. vagi durchschnitten. Tracheotomie. Innert den nächsten 2 Stunden kein Erbrechen, darauf $7\,^1/_2$ Pravaz'sche Spritzen $30\,^0/_0$ger Manganlösung, von $10\,^1/_2$ bis 6 Uhr. Niemals irgend eine Spur von Erbrechen oder Brechbewegungen. In der Nacht stirbt das Thier an Verstopfung der Trachealkanüle.

Das Erbrechen hat also zweifellos seine Ursache in einer peripheren Reizung, die dem Brechcentrum durch die Bahn der nn. vagi zugeleitet wird. Auch der folgende Versuch spricht zu dieser Auffassung, denn wenn auch hier nach der Durchschneidung der nn. vagi noch 2 Mal Würgversuche auftreten, so sind sie doch bei weitem nicht so zahlreich und so heftig, als bei normalen Manganthieren, können aber leicht genug von dem Wundreiz des vagus abgeleitet werden, da ja schon vor jeder Injektion solches Brechen auftreten kann.

3. Morgens $9\,^1/_2$ Uhr einer ausgewachsenen Katze beide Vagi durchschnitten Tracheotomie.

$10\,^1/_2$ Uhr. Thier athmet ziemlich ruhig, schwaches Brechen. $1\,^1/_2$ Spritzen der $30\,^0/_0$ Manganlösung injicirt. $11\,^1/_2$ 1 Spritze. Gegen 12 Uhr eine einzige Würgbewegung.

12. 15 1 Spritze, 12. 45 Thier bricht ganz wenig Speichel und Schleim. Bald darauf Kothentleerung, zuerst ziemlich feste Massen, dann eine schwärzliche Flüssigkeit.

1. 45 1 Spritze, 2. 45 dito, 4. 30 dito. Thier matt. 5. 30 Thier stirbt unter leichten Krämpfen. Kurz vorher Athmung äusserst selten und dyspnoisch. Zur Zeit des Todes Pulsationen in der Carotis deutlich zu sehen. Herz in allen Stücken gut, aber wenig frequenter Schlag. Muskeln und Nerven noch kurz nach dem Tode ganz gut. Auch Schweissdrüsen secerniren auf nervöse Reizung deutlich. *Tod offenbar Folge einer Lähmung des Athemcentrums.*

Section: Magen stark gefüllt; stark hyperæmisch; etwas weniger stark hyperæmisch der Darm.

Versuche am Hund.

Hier haben wir nur wenige Versuche angestellt und auch diese bezogen sich nur auf die Anfangssymptome der Vergiftung. Auch hier zeigte sich schon kurze Zeit nach

der Injektion deutliches Erbrechen. Es konnten die Massen des Ersterbrochenen sauber aufgefangen werden und wurden so zur chemischen Untersuchung benutzt; es zeigten sich dabei deutlich nachweisbare Mengen von Mangan; vergl. oben Seite 12.

Versuche: 1. Einem Hund von 5400 Gramm werden 10 Spritzen einer 30% Manganlösung subcutan injicirt. 25 Minuten nachher energisches, wiederholtes Brechen, das sich 6—7 Mal wiederholt. Ersterbrochenes aufgefangen, mit Wasser verdünnt, Essigsäure zugefügt, gekocht, filtrirt. Filtrat zur Trockene eingedampft, verascht. Das Veraschte mit Wasser ausgezogen, wieder abgedampft und mit Soda auf dem Platinbleche erhitzt, gibt deutliche grüne Flecke, die nach dem Erkalten blau-grün werden.

Das Thier schien sich einige Zeit nach der Injektion zu erholen, nachdem es sich zuerst in stark deprimirtem Zustande befunden hatte. Es stellten sich dann starke Diarrhöen ein und am andern Tage fanden wir das Thier todt.

Section: Fundus des Magens stark hyperæmisch und mit einer dünnen Schicht weisslichen Schleimes überzogen. Serosa des Magens stark hyperæmisch. Gallenblase sehr stark ödematös. Dünndarmschleimhaut sehr stark hyperæmisch, an mehreren Stellen Ecchymosen.

2. Einem 2 Monate alten Hunde grösserer Race von etwa 5000—6000 Gr. Gewicht um 2. 35 subcutan 2 Spritzen der 30% Lösung von Mangan sulph. injicirt. 3. 30 Hund zeigt Würgbewegungen. 2 Spritzen injicirt. 1—2 Minuten nach der 2. Injektion fängt er an heftig zu brechen. Zweimalige Kothentleerung; erster Stuhl breiig, zweiter wässerig. Ersterbrochenes ergibt schwache Manganreaktion. Das Thier erholt sich.

In allen diesen Versuchen finden wir einige charakteristische, immer wiederkehrende Momente.

Lähmung des centralen Nervensystems, Reizung des ganzen Darmtractus, waren ganz konstante Symptome. Niedriger Blutdruck, Sinken der Temperatur, waren oft genug Begleiterscheinungen. Dies ganze Bild finden wir auch bei andern Giften wieder, so z. B. beim Wolfram.

Ueber die genetischen Beziehungen dieser Symptome werden wir desshalb zum Schluss noch Einiges zu bemerken haben.

II. Wirkungen des wolframsauren Natrons.

Das angewandte Präparat war von *Merck* in Darmstadt bezogen.

Wir wählten speziell das wolframsaure Natron, weil dieses auch in concentrirten Lösungen Blutserum nicht coagulirt, dasselbe also für eine rasche Resorption und Wirkung möglichst günstig ist.

Als Versuchsthiere dienten Frösche, Kaninchen und Katzen. Diesen Allen wurde die Lösung subcutan eingespritzt.

Es musste wünschenswerth sein, auch die Wege, die das Wolfram im Organismus einschlägt und durch die es den Organismus verlässt, kennen zu lernen, denn eine solche Kenntniss musste das Verständniss der Physiologie der Giftwirkung wesentlich fördern. Zum chemischen Nachweis des Wolframs haben wir uns der so empfindlichen Reduktionsprobe mit nascirendem Wasserstoff bedient.

Es wurde die fragliche, event. vorher veraschte Substanz mit Zink und Salzsäure zusammen gebracht und aus dem Auftreten einer blauen Färbung (wolframsaures Wolfram) die Anwesenheit des Wolframs erkannt.

Versuche am Frosch.

Spritzt man einem Frosch möglichst weit vom Herzen in langsamen Absätzen kleine Dosen ein, so zeigt sich ein Bild allmählig zunehmender centraler Lähmung. Der Frosch wird matt, verlässt seinen Ort nicht mehr spontan, lässt sich schliesslich auf den Rücken legen, ohne gleich wieder

die gewohnte Hockstellung einzunehmen. Endlich erlahmen die Reflexe, sie verschwinden vollständig; die Athmung hört auf und wenn wir jetzt das Herz blosslegen, so sehen wir es immer noch in allen seinen Stücken, Kammer und Vorhöfe schlagen; entsprechend der Lähmung des Centralnervensystems ist es aber mit äusserst wenig Blut gefüllt.*) Eine Prüfung der Muskel- und Nervenerregbarkeit zeigt in solchem Stadium immer noch recht guten Erfolg.

Versuch: Einem mittelgrossen Frosch von Morgens 10 bis Abends 7 Uhr 2.5 Ccm. einer 10 % Wolframlösung injicirt. Im Laufe des Nachmittags etwas apathisch, aber noch gute Reflexe. Lässt sich später auf den Rücken legen, verliert Athmung und Reflexerregbarkeit. Herz schlägt gut, aber leer; Lymphherzen schlagen noch**), Muskeln und Nerven reagiren sehr gut.

Erscheinungen dieser Art sind aber vollauf verständlich durch Annahme einer allgemein schädigenden Wirkung des Giftes.***) Der frühe Tod des Centralnervensystems ist aus den komplizirten Funktionen der centralen Theile vollauf erklärlich und die verschieden rasche Lähmung der einzelnen Stücke des centralen Nervensystems, zuerst Grosshirn, dann Mittelhirn, Medulla oblongata und Rückenmark ist aus dem gleichen Principe leicht verständlich.

Versuche am Kaninchen.

a. Grosse Dosen:

Diese Versuche bilden naturgemäss die Einleitung, schon ohne unsere direkte Absicht konnte eben wohl im Anfang die Dosis leicht zu hoch gegriffen werden.

---

*) Vgl. z. B. die einschlagenden interessanten Versuche von *Goltz*.

**) Ein weiterer Beweis für die periphere Ursache der Pulsation der Lymphherzen, vergl. Luchsinger, Pflüger's Archiv, Band XXIII, pag. 304—308.

***) Luchsinger: Physiologie der irritablen Substanzen. Bonn 1879. S. 19.

In diesen Fällen starben die Thiere in wenig Stunden unter einem mächtigen Krampfanfalle. Wird rasch tracheotomirt und unter künstlicher Athmung der Thorax eröffnet, so sieht man sehr oft die Herzkammern vollständig stillgestellt, während in andern Fällen zwar die Kammern noch deutlich, aber wenig ausgiebig schlagen und nur die jetzt prall gefüllten Vorhöfe eine normale Funktion beibehalten. Bei diesem Stillstand war eine starke Kontraktur namentlich des linken Ventrihels sehr auffallend.

Damit sind also die Krämpfe der akuten Vergiftung einfache Erstickungs-Krämpfe, die in Lähmung oder Schwäche des Herzens begründet sind.

Ueberraschend schnell entwickelte sich eine mächtige Todtenstarre.

Versuche: 1. Einem 2 Monate alten Kaninchen werden um 10, 12 1/2, 3, 4 Uhr jeweilen 1/2 Spritze einer 10 % Lösung von wolframsaurem Natron injicirt. Um 4. 45 ist das Thier sehr matt, lässt sich auf den Rücken legen und dreht sich nur auf stärkere Reize um.

Um 5. 30 bekommt das Thier plötzlich einen heftigen Opisthotonus, dyspnoisches Athmen. Tracheotomie, künstliche Respiration. Herz blossgelegt. Kammern äusserst schlecht, schlagen bald gar nicht mehr. Vorhöfe schlagen noch, Ischiadicus sehr gut, reagirt schon auf schwächste Reize. Ebenso Vagus-Oesophagus. Pupille erweitert sich gut auf Sympathicus-Reiz. Herztod.

2. Einem grossen Kaninchen um 9. 45, 10. 15, 10. 45 jeweilen eine Spritze der 10 % Lösung injicirt.

Um 11. 45 Tod unter heftigen Krämpfen; zuletzt noch dünne ungeformte Stühle. Herzkammern schlagen nach dem Tode noch, aber äusserst frequent und schwach, Vorhöfe besser.

b. Allmälige Vergiftung mit kleinern Dosen.

Hier zeigt sich ein wesentlich anderes Bild, das ähnlich, wie schon oben beim Frosche, ebenfalls auf eine entschieden centrale Lähmung hindeutet.

Versuch 1. Ein grosses Kaninchen, das 2 Mal schwächere Vergiftungen ohne weitere Schädigung überstanden hatte, erhält um 9, 11, 12, 2. 30, 3. 30, 5, 5. 45, 6. 30, 7. 20 jeweilen $^1/_2$ Spritze einer 10 % Lösung von wolframsaurem Natron. Um 7. 20 ist das Thier matt. Um 8 Uhr liegt das Thier todt in der Kiste. Athmung vollständig sistirt. Das Herz blossgelegt, es schlägt in allen seinen Theilen noch recht kräftig. Muskeln und Nerven gut. Herzkammern schlagen noch $^1/_4$ Stunde weiter.

Zu diesen centralen Erscheinungen aber summiren sich schon beim Kaninchen in deutlicher Weise Reizerscheinungen des Magens und ganzen Darmtraktes und es treten gerade diese Erscheinungen um so mehr in den Vordergrund, je langsamer die Vergiftung vorschreitet.

In einigen unserer Versuche hatten wir auch hier, ganz wie beim Mangan, ein erhebliches Sinken des Blutdruckes wahrgenommen, konnten aber dann wegen zu frühen Eintrittes des Todes die Ursache nicht mehr studiren. Wir hatten desshalb in andern besondern Versuchen ganz speziell auf diesen Punkt Rücksicht zu nehmen.

Aus diesen Versuchen (s. unten) geht hervor, dass die Darmgefässe des Thieres gelähmt werden, denn selbst eine starke Reizung des Splanchnicus bewirkte keine Steigerung des Blutdruckes, während doch eine Kompression der Aorta eine erhebliche Steigerung immer noch hervorrief und diese Lähmung betrifft nur die Darmgefässe und voraussichtlich keine andern, weil doch zu dieser Zeit die Gefässe der Haut noch einen recht deutlichen Tonus hatten.

Es liegt nahe, diese specifische Lähmung der Darmgefässe mit den sonstigen Erscheinungen am Darm in Zusammenhang zu bringen; vergl. darüber unten.

Ein weiteres Symptom dieser Vergiftung war ein bedeutendes Sinken der Temperatur, die gegen Schluss des Versuches oft nur noch 33° C. betrug.

Versuch 1. Mittleres Kaninchen von 8 Uhr Morgens bis 4 Uhr Abends jeweilen halbstündlich 0,03 grm. wolframsaures Natron.

Thier lässt sich auf den Rücken legen, Herzschlag durch die Thoraxwandungen hindurch deutlich und kräftig zu fühlen. Blutdruck bestimmt, beträgt zwischen 60—70 mm. Hg. Starke sensible Reizung ergibt eine schwache Steigerung des Blutdrucks, deutliche Schmerzempfindung und Reflexe der Hinterbeine, Beschleunigung der Athmung. Schwach curarisirt. $^5/_4$ Minuten Erstickung gibt schwache Steigerung des Blutdruckes. Eine zweite Erstickung ergibt gar keine Steigerung mehr. Herzschlag nicht mehr zu fühlen; kurz darauf Eröffnung des Thorax. Herz schlägt noch einige Augenblicke schwach, frequent, dann Stillstand.

Magen und Darmtract stark hyperæmisch, sowohl Schleimhaut als Serosa.

Versuch 2. Einem grössern Kaninchen von $9\,^1/_2$—$2\,^1/_2$ Uhr jeweilen alle Stunden 0.05 grm. des $10\,^0/_0$ wolframsauren Natrons injicirt.

2 Uhr Diarrhöe. Mattigkeit. 4 Uhr aufgebunden. Blutdruck in der Carotis 82 mm. Quecksilber. Reagirt wenig auf sensible Reize, noch weniger auf Erstickung (1 Minute dauernd). Auricularis magnus durchschnitten, Ohr derselben Seite ziemlich geröthet, Ohr der andern Seite ganz blass. Reizung des Auricularis magnus mit starken Reizen macht deutliche, jedoch nicht sehr erhebliche Verengerung der Ohrgefässe.

Einige der untern Rippen resecirt, Nervus splanchnicus und Aorta präparirt und mit Fäden umschlungen. Blutdruck jetzt 70—75 mm. Hg. Reizung des Nervus splanchnicus, keine Aenderung. Compression der Aorta steigert den Druck um 30—40 mm Hg.

Also ist das Sinken des Blutdruckes z. Th. sicher bedingt durch die Lähmung der Darmgefässe.

Zur Zeit der Reizung des n. Splanchnicus Temperatur auf 33^0 C. gesunken.

Versuche an Katzen.

Hier trat als erstes Symptom stets Erbrechen auf, es folgten heftige Diarrhöen, die unter Umständen sogar blutig wurden. Im Verlaufe dieser Erscheinungen wurden die Thiere immer matter, sank die Temperatur, wurde

der Blutdruck immer niedriger und starben die Thiere entweder mit einem langsamen Versiegen der Funktionen des Centralnervensystems, oder andere Male auch unter Krämpfen. Als ziemlich sichere Zeichen eines nahen Todes gingen oft eigenthümliche Zuckungen namentlich in den Muskeln des Gesichtes, der Zunge und der Vorderbeine voraus.

Diese Zuckungen waren offenbar nichts anderes, als eine Parallele zu jenen vor Kurzem noch von *Sigm. Mayer**) als postanæmisch bezeichneten. Sie blieben nach Durchschneidung der zugehörigen Nerven bestehen, erinnern ganz an das Sehnenhüpfen Sterbender und haben in einem äusserst niedrigen Blutdruck wohl ihre Ursache.

Bei der Sektion zeigt sich stets erhebliche Hyperæmie des Darms und des Magens, ja sieht man in solchen Fällen starke Blutungen, Beginn von Geschwürsbildung, sowie Loslösung des Darmzottenepithels. - In solchen entzündlichen Veränderungen war denn also wohl auch der Grund zu suchen für das bei Katzen stets reichliche Erbrechen. Um solches aber zu beweisen, haben wir in einigen Versuchen die nn. vagi am Halse durchschnitten. Bei peripherer Ursache musste wohl das Erbrechen ausbleiben, bei centraler aber in ungeschwächtem Maasse bestehen bleiben.

Ueber die Ausscheidungswege des Wolframs endlich haben wir Folgendes feststellen können. Stets wurde im abgedampften Harn der Thiere sehr leicht Wolfram nach der oben erwähnten Reduktionsmethode nachgewiesen. Auch im Mageninhalt war in öftern Versuchen Wolfram nach gleicher Methode zu erkennen, war aber immerhin der Nachweis stets viel weniger in die Augen springend als beim Harn. Zum Nachweis aber wurde der Magen-

---

*) *S. Mayer*, Prager medic. Wochenschrift 1881. Nr 1. Ueber postanæmische Bewegungen der Muskeln.

inhalt zur Trockne abgedampft und verascht, die Wolframsäure mit kohlensaurem Natron ausgezogen und solche Lösung zur Reaktion verwendet.

Versuch 1. Kleine Katze erhält um 9, 10 $^1/_2$, 12 Uhr je 0,6 Ccm. einer 10 % Lösung. Schon nach der ersten Dosis Defaecation; dann fortwährend Defaecation und Erbrechen. 2. 30, 3. 30, 4. 30 jeweilen 0,6 Ccm. Wird gegen 4. 40 sehr unruhig, athmet schlecht. Tracheotomie. Künstliche Athmung. Stillstand der Kammern, Vorhöfe schlagen. An der Luft erholen sich die Kammern wieder und schlagen viele Minuten regelmässig. Ischiadicus, Vagus-Oesophagus schwach reizbar. Direkte Reizungen der Muskeln noch lange recht gut. Darm bis zum Verschwinden des Lumens in der ganzen Länge fest contrahirt. Ebenso Magen; im Magen schaumiger Inhalt, Reaktion alkalisch (Speichel?).

Versuch 2. Grosse Katze. Zu Beginn keine Spur von Diarrhöen. 9, 9. 30, 10 Uhr je 1 Spritze der 10 % Lösung. 10. 15 heftige, dünne Stühle.

10. 30 wieder 1 Spritze, 2—3 Minuten nachher heftiges Brechen. Bald darauf wässeriger Stuhl.

11 Uhr 1 Spritze, 2—3 Minuten nachher wieder heftiges Brechen, das sich von da an von Zeit zu Zeit wiederholt.

2 Uhr. Thier hat in der Mittagszeit wieder gebrochen und wässerige Stühle entleert.

4 Uhr. Kein Brechen mehr, keine Stühle. Thier erholt sich vollständig.

Das Ersterbrochene wird, wie angegeben, auf Wolfram untersucht, deutliche Spuren nachgewiesen.

Versuch 3. Morgens 10 Uhr einer kleinen Katze *beide Vagi durchschnitten.* Sofort Erstickungsanfälle. Tracheotomie, um 11 Uhr hat sich das Thier vollständig erholt.

11 Uhr 1 Spritze der 10 % Lösung. 11 $^1/_2$ ebenso. Bald darauf Entleerung von festem Stuhle. 12 $^1/_2$ Uhr wieder 1 Spritze. Unter heftigem Drängen und Kollern wiederholte, dünne Stühle.

2. 20. Thier sehr matt daliegend, plötzlich heftige Krämpfe mit starkem Opisthotonus, Athemstillstand. Herz blossgelegt: Kammern vollständig stillgestellt. Vorhöfe schlagen noch sehr schwach. *Brechen keines eingetreten.* Magen und Darm stark hyperæmisch.

Versuch 4. 12 Uhr Mittags einer ausgewachsenen Katze beide Vagi durchschnitten. Starke Speichelsecretion.

2 Uhr 1 Spritze der 10 % Wolframlösung injicirt. Starke Dyspnoe, Tracheotomie, Thier athmet kurz darauf wieder ganz ruhig. 2. 30, 3, je eine Spritze.

Von 3. 20 bis 6. 15 alle $^1/_2$ Std. $1\,^1/_2$ Spritze. Nach der 2. Spritze heftige Diarrhöe. Von da an bis zum Schluss des Versuches öfters wiederholte, dünne, blutige Stühle. Nur zu Beginn des Versuches ein einmaliges, leichtes Brechen, welches vermuthlich von der Wundreizung des centralen Vagusstumpfes herrührt. Gegen 6 Uhr intensiver Sopor, lässt sich ohne zu reagiren auf den Schwanz treten. Herz schlägt $^1/_4$ Stunde vor dem Tode kräftig, gleichwohl zunehmende Dyspnoe. Carotis angesehen, vollständig pulslos und schlaff. Carotis mit dem Manometer verbunden, Druck 40 mm. Quecksilber. Splanchnicus präparirt, stärkste Reizung erfolglos; Klemmen der Aorta hebt den Druck auf 52 mm. Erstickung von 2 Minuten Dauer macht keine Spur von Steigerung, sondern ein Absinken bis 20 mm. Künstliche Respiration, Herz blossgelegt, es schlägt noch recht deutlich. Tod unter schwachen Krämpfen. Aber auch nach dem Tode eigenthümliche Zuckungen der Gesichts- und Armmuskeln, welche nach Durchschneiden des Plexus brachialis resp. n. facialis noch weiter dauern. Also Tod an zunehmendem Verfall der Cirkulation. Herz schlägt noch, während in den Muskeln Todtenstarre sich entwickelt.

Section. Starke Hyperæmie des gesammten Magen-Darmtraktus, namentlich des Magens und des Dickdarmes; die mikroscopische Untersuchung ist von Herrn Prof. *Langhans* in freundlichster Weise übernommen worden. Wir sagen ihm bei dieser Gelegenheit hiefür unsern besten Dank.

Magen.

In der Nähe der Cardia ist alles normal: keine Hyperæmie, sowie auch das Epithel auf den schmalen Leisten zwischen den Drüsen unverändert. Auch in den Drüsen alle Zellen vollständig normal.

In der portio pylorica ist schon eine deutliche, wenn auch nur mässige Hyperæmie direkt an der Oberfläche sichtbar, etwas stärkere Lymphkörperanhäufung in dieser Gegend, wie auch das Oberflächenepithel stellenweise fehlt. Das Drüsenepithel ist dagegen normal.

Dünndarm.

Die Hyperæmie ist hier schon stärker, aber auch auf die oberflächlichsten Schichten und die Zotten beschränkt, die Capillaren stark erweitert und mit Blutkörpern vollgepfropft. Zellinfiltration ist nicht merklich. Das Oberflächenepithel ist in grösserer Ausdehnung erhalten, hie und da fehlt es oder ist in Fetzen abgehoben. Das ist namentlich an den Stellen stärkerer Hyperæmie der Fall; so z. B. an der Zottenspitze, während die Seitenflächen noch ihren epithelialen Ueberzug haben. Hie und da findet sich auch schon das Bild, welches das gewöhnliche im Dickdarm ist.

Dickdarm.

Die Veränderungen sind hier am stärksten, die Hyperæmie an dem in chromsaurem Kali und Spiritus erhärteten Präparate schon mit blossem Auge an der dunkelbraunen Färbung zu erkennen. Am intensivsten sind die Zotten alterirt, die eine Entzündung mit Desquamation darbieten. Das Epithel fehlt; höchstens dass es hie und da am Seitenrande noch sich vorfindet. Die restirende Zotte ist stark contrahirt, besonders an ihrem freien Ende, wo sie stark verbreitet erscheint und oft keulenförmig anschwillt, dabei sind zahlreiche Querfalten vorhanden, zwischen denen das Gewebe in gewölbten Leisten vorquillt. Die Capillaren sehr erweitert, besonders die oberflächlichsten, strotzend mit Blut gefüllt; das Stroma auch wieder, namentlich an der Oberfläche stark mit Lymphkörpern durchsetzt.

Auch in der Schleimhaut ist an manchen Stellen in dem Stroma zwischen den Drüsen Lymphkörperinfiltration vorhanden, die Drüsen normal.

Submucosa ebenfalls normal.

Als Resultate dieser Versuche ergeben sich also:

1) Das Erbrechen ist Folge einer peripheren Reizung. Die entzündlichen Veränderungen des Magens bieten hiezu den anatomischen Grund. Die Ausscheidung von Wolfram durch die Magenschleimheit ist aber voraussichtlich die allerletzte Ursache.

2) Bei rascherer Vergiftung sterben die Thiere an Herztod, bei langsamerer aber an Lähmung des Centralnervensystems, speziell der Athemcentren. Diese Lähmung

ist eine direkte, sie kann aber weiterhin unterstützt werden durch einen Verfall der Cirkulation, wie solcher mit der intensiven Entzündung des Magens und Darms, deren nächste Folge eine Lähmung des Hauptgefässnerves ist, nothwendig zusammenhängen muss.

III. Wirkungen des molybdænsauren Natrons.

Hier finden wir im Wesentlichen ähnliche Erscheinungen wie beim Mangan und Wolfram und können wir uns dementsprechend kürzer fassen.

Unsere Versuche beziehen sich auch nur auf Kaninchen; diese zeigten wesentlich verschiedene Erscheinungen, je nach dem rasch oder langsam vergiftet wurde. Bei rascher Vergiftung trat stets zuerst eine Herzlähmung, begleitet von den bekannten asphyctischen Krämpfen ein, während bei langsamer Vergiftung die Thiere fast stets unter Lähmung der Athmung, oft ohne alle dyspnoischen Krämpfe, sterben, der Herzschlag dann aber meist noch sehr kräftig ist.

Auf den Blutdruck konnten wir leider keine Rücksicht nehmen. Die Erregbarkeit der peripheren Nerven und Muskeln zeigte sich immer noch recht gut.

Statt der vielen Beispiele einige typische Versuche:

1. *Acute Vergiftung.* Versuch: Einem 2 Monate alten Kaninchen um 2. 35, 3. 15, 3. 30 je $1\frac{1}{2}$ Spritze einer 10 % Lösung von molybdänsaurem Natron injicirt.

   5. 15 Tod unter heftigen Krämpfen. Vorhöfe schlagen lebhaft, Kammern gelähmt. Herztod. Muskeln und Nerven noch lange Zeit gut.

2. *Langsame Vergiftung.* Versuch 1. Kaninchen von 2 Monaten.

   Um 9, 11, 1, 2. 30, 3, 4. 15 jeweilen 1 Spritze.

   6. 20. Thier auf den Rücken gelegt, dreht sich nicht mehr um. 6. 23 letzter Athemzug. Herzschlag nach dem Erlöschen der Athmung noch deutlich durch die Thoraxwandungen fühlbar, kräftig, wie vorher, Frequenz etwas verringert.

Eröffnen des Thorax: Kammern contrahiren sich noch sehr kräftig während mindestens $^1/_4$ Stunde, um dann mit Verringerung der Frequenz allmählig zu erlahmen. Rasch eintretende Todtenstarre.

Versuch 2: 2Monate altes Kaninchen erhält von 9—12 Uhr 4 Spritzen der 10% Lösung.

2 Uhr. Thier zeigt nichts Anormales.

3, 4, 5 Uhr je 1 Spritze.

5. 35. Thier auf den Rücken gelegt, bleibt einige Zeit ruhig liegen.

6 Uhr. Zunehmende Mattigkeit. Sensibilität stark herabgesetzt Stirbt plötzlich unter starkem Opisthotonus. Tracheotomie, künstl. Respiration.

Beim Oeffnen des Thorax starke arterielle Blutung. Herz schlägt sehr gut, sowohl Kammern wie Vorhöfe.

Nach einiger Zeit einige tiefe Athemzüge, dann aber definitive Lähmung des Centralnervensystems. Vagus-Oesophagus gut.

Noch 35 Minuten nach Aufhören der Athmung 120 kräftige Schläge. Nach $^3/_4$ Stunden noch 70 Schläge. Nach einer Stunde noch immer Contractionen auch der Kammern.

Der Tod durch Molybdaen erfolgt also entweder durch Lähmung des Herzens — akute Vergiftung, oder durch Lähmung der Athmungscentren — langsame Vergiftung

Schluss.

Bei allen untersuchten Thieren, *Frosch*, wie *Warmblüter*, fällt bei langsamer Vergiftung mit allen drei Agentien in die Augen eine ganz erhebliche Schädigung des Centralnervensystems; am durchsichtigsten zeigen sich diese Verhältnisse beim *Frosch*.

Wenn wir hier zur Zeit einer vollständigen Reflexlosigkeit das Herz noch kräftig schlagen sehen und Muskeln und Nerven noch gute Erregbarkeit zeigen, so kann die Lähmung des Centralnervensystems von gar nichts anderem abhängig sein, als von den direct lähmenden Wirkungen dieser Gifte auf die Ganglien des Hirns und Rückenmarkes. Eine solche primäre Wirkung ist zweifellos

auch beim Warmblüter vorhanden, und erfolgt dann auch hier oft genug der Tod an Lähmung des Athemcentrums schon zu einer Zeit, wo der Blutdruck noch beträchtliche Höhe besitzt; in andern Fällen aber wird diese primäre Wirkung noch mächtig unterstützt durch eine äusserst schlechte Ernährung dieser empfindlichen Apparate. Denn hier tritt als ein auffallendes Symptom meist noch hinzu das immer mehr und mehr fortschreitende, oft sehr starke Sinken des Blutdruckes.

Durchgehends finden wir beim Warmblüter aber auch ein Sinken der Temperatur. In solchem Sinken der Temperatur aber wird eine weitere Komponente für die Erklärung des zunehmenden Verfalls der centralen Funktionen warmblütiger Thiere enthalten sein und das Sinken der Temperatur hinwieder wird leicht erklärlich sein aus der immer grössern Abnahme der Erregbarkeit dieser Thiere.

Die Grösse des Stoffwechsels und die Grösse der wärmebildenden Prozesse werden immer parallel gehen mit der Erregbarkeit der lebendigen Gebilde, sie werden eben nichts anderes sein, als die chemischen und physikalischen Erscheinungen eines und desselben vitalen Prozesses.

Am Warmblüter waren weiterhin auffallend die mächtigen Reizerscheinungen des Magens und Darms.

Bei den brechfähigen Thieren war das Erbrechen das allererste Symptom, aber auch bei den andern warmblütigen Thieren zeigte sich schon sehr bald als Folge der Reizung des Darmes Diarrhöe. Wenn schon in dem Ersterbrochenen recht deutlich Mangan, aber immerhin deutlich genug auch Wolfram nachgewiesen werden konnte, so deutete schon dieses auf eine physiologische Ausscheidung dieser Gifte durch die Drüsen des Magens und Darmes und lässt sich schon daraus die Ursache des Er-

brechens auf eine periphere Reizung der Magenschleimhaut durch das ausgeschiedene Gift beziehen.

Und in der That sehen wir das Erbrechen entweder ganz ausbleiben, auf jeden Fall aber ungemein reduzirt in allen Fällen, wo die Nervi Vagi durchschnitten sind, die Reize der entzündeten Magenschleimhaut also nicht mehr nach dem Brechcentrum geleitet werden können.

In jenen Fällen, wo überhaupt Brechen auftrat, trat es auch schon auf vor der Injektion des Giftes, schon bald nach der Durchschneidung der Nervi Vagi. Der Wundreiz an dem centralen Stumpf der Nerven wird wohl hier die Ursache solchen Erbrechens sein, und auf keinen Fall dürfen wir das Erbrechen an vagotomirten Thieren auf das Gift beziehen, da ja bei normalen Thieren das Erbrechen sehr viel häufiger und anhaltender auftritt.*) Die Sektion der eben gestorbenen Thiere ergab denn auch wirklich genügende Gründe für die periphere Ursache des Erbrechens, denn wir sehen die Magenschleimhaut der Manganthiere, noch viel mehr der Wolframthiere in einem sehr stark hyperæmischen, ja völlig entzündlichen Zustande und wir sehen bei den Katzen diesen Zustand noch gesteigert, wenn die Thiere durch die Vagotomie verhindert sind zu brechen und also den Reiz einigermassen zu entfernen.

Aber nicht nur der Magen, der ganze Darmtrakt ist in einem stark hyperæmischen Zustand. Durch eine solche

*) Bei den verschiedensten Brechmitteln ist überhaupt schon oft die Frage, ob eine periphere oder eine centrale Ursache hier walte, discutirt worden und dann immer aus einer Fortdauer des Erbrechens nach Vagusdurchschneidung auf eine centrale Ursache geschlossen worden. Aber in allen diesen Versuchen ist das von uns manchmal schon vor jeder Vergiftung beobachtete Erbrechen, das offenbar von dem Wundreiz des Vagus eingeleitet wird, keineswegs berücksichtigt worden und es würde damit eine Reihe von Versuchen sicherlich einer Revision bedürfen.

Hyperæmie eines so grossen Gefässgebietes aber wird es leicht sein, auch eine weitere Erscheinung zu verstehen, nämlich den *niedrigen Blutdruck.*

Der niedrige Blutdruck, wie er sich gegen Ende des Versuches so oft zeigt, dürfte wenigstens nicht ausschliesslich von einer Schwächung des Herzschlages herzuleiten sein, denn das Herz schlägt oft zu Ende des Versuches noch recht kräftig. Auch dürfte es sich nicht einfach blos um eine centrale Lähmung des vasomotorischen Systems handeln, wenn schon allerdings eine Abnahme der centralen Innervation zweifellos auch hier sich geltend machen wird. Wir finden aber in vielen Gefässen, z. B. in denen des Kaninchenohres, noch einen recht ordentlichen Tonus; dagegen ganz entsprechend der entzündlichen Hyperæmie des ganzen Darmes den Nervus splanchnicus oft schon frühzeitig unwirksam und es ist ein Sinken des Blutdruckes ja immer die Folge einer Lähmung der Darmgefässe. Im Wesentlichen finden wir also dasselbe Bild, wie es *Böhm* und *Unterberger*, in letzter Zeit *Böhm* und *Pistorius* für Arsenik beschrieben haben. Dagegen sind wir in der Deutung dieser Erscheinungen mit diesen Autoren durchaus nicht einverstanden, denn sie suchen die Ursache des niedrigen Blutdruckes in einer primären specifischen Lähmung der Darmgefässe und leiten davon erst die entzündlichen Erscheinungen des Darmes ab. Wir aber sehen im Gegentheil das Primäre der Erscheinungen in einer physiologischen Reaktion des Magens und Darmes, die nach einer vermehrten Ausscheidung des Giftes tendirt. Durch diesen Prozess aber werden diese Elemente gereizt und erst sekundär hyperæmisch. So erklärt sich denn einfach genug die sonst wirklich wunderbare partielle Lähmung ganz bestimmter Gefässgebiete, während anderseits *Böhm* wohl Schwierigkeiten finden

dürfte, entsprechende Analogien für seine Behauptungen nachzuweisen, denn noch niemals ist aus einer einfachen Hyperæmie eine Entzündung hervorgegangen.

Nachschrift.

Nach dem Niederschreiben dieser Arbeit erschien zum Theil über den gleichen Gegenstand aus dem pharmakol. Laboratorium in Strassburg eine Arbeit von *Kobert**), die uns noch zu einigen Bemerkungen nöthigt. *Kobert* wirft uns vor, in einer vorläufigen Mittheilung nichts Weiteres über die Natur unserer Mangansalze bemerkt zu haben. Wir haben, wie schon früher *Gmelin*, das leicht erhältliche schwefelsaure Manganoxydul benützt. Wir wussten sehr wohl, dass nur solche Metallsalze zu rationellen pharmakologischen Versuchen verwendet werden dürfen, die nicht an Ort und Stelle schon mit den Eiweisskörpern der Gewebe Coagulate bilden; aber schon eine erste und nach dem Erscheinen der *Kobert*'schen Arbeit oft wiederholte Beobachtung zeigte uns, dass selbst eine concentrirte Lösung von schwefelsaurem Mangan mit klarem Blutserum keine Spur von Färbung oder gar Trübung gibt. Also musste wohl ein solches Salz leicht resorbirbar und damit zu unseren Versuchen verwendbar sein. Demgemäss hatten wir auf die Darstellung sog. Doppelsalze verzichtet.

In Bezug auf die am Frosch geschilderten Erscheinungen ist *Kobert* mit uns vollständig einverstanden, indem

*) Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, Band XVI, pag. 361—392, 1883.

auch er hier nur zunehmende Lähmung findet. Um so überraschender ist es dagegen, wenn wir dann weiter bei *Kobert* unter den Symptomen am Säugethier zuerst von Reizung des Gehirnes (Krämpfe, pag. 377) hören. Solche Krämpfe sind offenbar identisch mit den auch von uns oft beobachteten; aber wir glauben diese immerhin mit viel grösserer Berechtigung einfach als asphyctische vom Herztod ableiten zu müssen, denn die Krämpfe der Warmblüter kommen immer erst kurz vor dem Tode vor, wenn das Herz entweder schon stillsteht oder der Blutdruck ein äusserst niedriger ist, und auch das Fehlen der Krämpfe beim Frosch spricht ganz gegen eine direkte, aber vollkommen für eine asphyctische Erregung.

Wenn aber solche Krampfanfälle sich oft mehrfach wiederholen, so wird das vielleicht mit einer Gruppenbildung des absterbenden Herzens zusammenhängen, wie wir solches wenigstens einige Male beobachtet haben.

Weiter ist es *Kobert* nicht geglückt, erhebliche Hyperæmie in der Schleimheit des Magens und Darmes wahrzunehmen. Wir müssen dem entgegen hier ausdrücklich noch einmal betonen, dass wir namentlich bei Katzen, aber auch bei Kaninchen, stets recht deutliche, manchmal sehr starke Hyperæmien des Magens und dann wesentlich auch des Dickdarmes gesehen haben und dass sich diese Hyperæmien ganz besonders bei vagotomirten Katzen zeigten.

Notiz zu vorstehender Arbeit

von

B. Luchsinger.

An den in vorstehendem Aufsatze mitgetheilten Versuchen habe ich mich in ihren wesentlichen Stücken stets mitbetheiligt, und kann ich für diese Resultate denn auch vollkommen eintreten.

Nur den Versuchen über die Lähmung des n. splanchnicus hätte ich gern etwas weitere Ausdehnung gewünscht, wenn immerhin schon diese wenigen brauchbaren Versuche die Sache in's richtige Licht stellen werden. Mangan und Wolfram treten eben jetzt nur noch hinzu zu jener grossen von *Böhm* mit *Arsenik* eröffneten Reihe von Agentien, die eben alle starke Reizerscheinungen des Darmtraktes, sowie Lähmung der Darmgefässe hervorrufen und denen ich erst jüngst noch zusammen mit Hrn. *Mory* das *Wismuth* angefügt habe.

Bereits sind weitere Versuche mit neuen, ebenfalls in diese Gruppe gehörenden Agentien in meinem Laboratorium in Angriff genommen.

Dann wird endlich auch eine Experimentalkritik jener merkwürdigen, zuerst von *Pistorius* und *Böhm* aufgestellten Reihenfolge des Verfalls der am Blutdruck betheiligten Elemente zu folgen haben.